

- [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26:733—740.
- [45] Varela S, Ayán C, Cancela JM, et al. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study[J]. Clin Rehabil, 2012, 26:442—450
- [46] Wei XH, Ji LL. Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment[J]. Neurosci Lett, 2014, 566:98—101.
- [47] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 300: 1027—1037.
- [48] Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults [J]. JAMA Intern Med, 2013, 173:797—804.
- [49] Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2014, 67(1):71—79
- [50] Cay Anderson-Hanley, Jessica Stark, Kathryn M Wall, et al. The interactive physical and cognitive exercise system (iPACES™): effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1565—1577.
- [51] Maass A, Düzel S, Goerke M, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20:585—593.
- [52] Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial[J]. Br J Sports Med, 2015, 49(4):248—254.
- [53] Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, et al. The aerobic and cognitive exercise study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:76.
- [54] Smith JC, Nielson KA, Antuono P, et al. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dis, 2013, 37(1):197—215.
- [55] 祁鸣, 张玲. 基于静息态 fMRI 的有氧训练在阿尔茨海默病患者中的有效性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(11): 761—767.

·综述·

重复经颅磁刺激治疗帕金森病的研究进展

刘 婷¹ 王德强^{1,3} 刘宗春²

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是发生于中老年人的黑质变性疾病,我国65岁以上人群中PD患病率为1.7%,患病率与世界发达国家相近^[1]。其典型的病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元进行性退变,残存的多巴胺能神经元胞质内出现病理标志物路易小体(Lewy's body)。主要的临床表现包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳等运动症状,以及嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常、抑郁等非运动症状,构音和吞咽相关肌强直还可以导致言语障碍和吞咽障碍。随着病程的进展,运动症状和非运动症状逐渐加重,姿势控

制能力的下降使PD患者身体摇摆增加、姿势不稳、协调能力下降,已被确定为跌倒的独立危险因素之一^[2]。疾病后期患者常因平衡障碍、跌倒、冻结步态、吞咽困难和语言障碍等导致生活无法自理,甚至长期卧床,生存质量严重下降^[3]。

目前国际上治疗PD的方法有:药物治疗、手术治疗、细胞移植、康复治疗及心理疏导等。治疗PD的方法虽然很多,但是药物治疗存在着毒副作用和耐药性的问题,其他治疗又存在技术不成熟和费用昂贵等问题,往往难以达到满意的治疗效果。研究者们越来越多地关注于康复治疗的研究,并积

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.022

1 滨州医学院附属医院,滨州,256600; 2 滨州市阳信县人民医院; 3 通讯作者
作者简介:刘婷,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-02-07

极探索改善PD患者症状的有效康复治疗手段。近年来研究证实,非侵入性大脑刺激技术可为PD患者提供一种辅助的治疗手段。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS),自1985年Barker等^[4]首先创立并用于人脑皮质功能研究以来,已逐步发展成为一种安全、简便、副作用小及适应证较广的神经调控治疗新方法。1994年,Pascual-Leone等^[5]首次将rTMS用于PD的治疗,且对运动功能障碍取得了有益的效果,为PD治疗提供了新思路。rTMS是根据法拉第电磁感应原理,通过强电流在线圈上产生磁场,然后磁场无创性地穿透颅骨进入大脑皮质,并在相应的皮质引起局部微小感应电流而改变皮质神经细胞的动作电位,从而影响脑内代谢和神经电活动的一种非侵袭性生物刺激治疗技术^[6]。影响rTMS的因素有刺激靶点、刺激参数等,频率是rTMS最为重要的参数^[7]。不同频率刺激可导致双向结果。高频刺激可以引起长时间易化,使皮质兴奋;低频刺激可以降低运动皮质区兴奋性,引起突触活动的长时间抑制,使皮质抑制^[8-9]。近年来,rTMS治疗PD成为研究热点。越来越多的研究证实,rTMS在治疗PD运动症状及非运动症状方面起着积极有效的作用。本文就rTMS治疗PD的研究综述如下,为临床研究提供参考。

1 rTMS治疗PD机制

多巴胺和乙酰胆碱是纹状体内两种最重要的神经递质,功能相互拮抗。PD最主要的特征是黑质多巴胺能神经元丢失导致纹状体系统的多巴胺递质显著降低,乙酰胆碱系统功能相对增强,导致锥体外系功能失调。目前认为rTMS治疗PD的机制包括:①抑制大脑皮质兴奋性:大多数学者认为PD患者静息期的皮质兴奋性增高^[10-11],可能用来代偿皮质-基底核-丘脑皮质环路的缺陷^[12-13]。一般认为,PD患者表现为其辅助运动区(supplementary motor area,SMA)活动减少和背外侧前额叶皮质(dorso-lateral prefrontal cortex,DLPFC)的活动减少,而顶叶和外侧运动前区的活动增加^[14-15]。低频rTMS可抑制PD运动皮质过高的兴奋性,纠正皮质抑制异常,通过调节皮质-基底核-丘脑皮质环路的兴奋抑制平衡,使之达到或接近正常状态,从而发挥抗PD的作用^[16]。②中脑纹状体多巴胺能通路的激活:中脑纹状体DA系统起源于黑质和腹侧被盖区的细胞,这个系统的背侧成分组成黑质纹状体通路,经中间前脑束和内囊下行支配尾状核和壳核。给予rTMS的PD患者功能影像显示尾状核区活动明显增加^[17]。rTMS可能通过激活皮质至基底核的投射纤维促进DA的释放,中脑纹状体多巴胺能通路的激活可能是rTMS对PD治疗效应的机制之一^[18]。③促进脑源性神经营养因子的合成:近年来发现胶质细胞源性神经营养因子(glia

cell line-derived neurotrophic factor)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)与PD的发病密切相关,各种神经营养因子的缺乏可能是黑质神经元退变的原因。已有大量的研究表明,电磁场可使细胞形态、DNA、RNA、蛋白质合成、跨膜转运、酶活性以及生物遗传等产生显著变化^[19],而rTMS可能通过基因诱导机制产生持久的作用^[20]。rTMS可以通过促进BDNF的合成而有效减缓多巴胺能神经元的退行性变化,从而发挥神经保护作用。实验发现经过高频rTMS治疗PD抑郁后患者血浆BDNF浓度明显升高,这可以有有效的改善患者的抑郁症状^[21]。

2 rTMS治疗PD的研究现状

对于应用rTMS的PD患者的临床研究结果表明,影响rTMS作用的外在因素很多,包括刺激部位、刺激频率、刺激强度、治疗持续时间等,对于不同患者的大脑功能状况,需要用个体化治疗才能取得良好的治疗效果。多数研究的治疗持续时间为7—21d,刺激一定范围的皮质可使患者获益,被rTMS刺激的局部神经通过神经网络之间的联系和互相作用对多部位功能产生影响。统一帕金森病分级量表(unified PD rating scale,UPDRS)是常用的评价PD临床疗效的综合量表,对于出现的特定症状如抑郁^[22]、运动迟缓则使用专门的评定量表。

2.1 rTMS治疗PD的运动障碍

患者常常起病隐袭,缓慢发展,逐渐加剧。主要的运动功能障碍是静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势步态障碍等,症状出现的先后具有个体化差异,常始于一侧上肢,逐步波及同侧下肢,再波及对侧上肢及下肢,即常呈“N”字型进展(65%—70%),25%—30%病例自一侧下肢开始,两侧下肢同时开始者极少见。高频rTMS治疗PD的疗效较为肯定,尤其近来对 θ 短阵快速脉冲刺激(Theta Burst Stimulation,TBS)的研究显示疗效较好,可能是这种新型刺激模式既包含连续刺激又包含间断刺激,也可能是由于这些研究刺激的部位是与PD发病密切相关的SMA和背外侧前额皮质。Khedr等^[23]采用频率为25Hz,强度为100%静息运动阈值(Rest Motor Threshold,RMT),脉冲个数为1000个的重复序列rTMS对PD患者M1区进行治疗后,发现患者的UPDRS评分明显降低,运动功能得到改善,研究还证实这种改善与血清多巴胺浓度提高有关。González-García等^[24]给予患者25Hz,80%RMT的高频rTMS作用于双侧M1区治疗12周后发现,PD患者的UPDRSIII评分改善率为19%,其中以运动迟缓症状改善为著。Hamada等^[25]进行了双盲对照研究,在患者的SMA区采用5Hz的rTMS治疗12周后,与假刺激组相比,治疗组可以显著改善PD患者的运动迟缓。有对于不同亚型PD运动症状的研究结果发现,震颤型患者以震颤为主要症状,而姿势

异常步态障碍型患者多以强直、步态障碍为主,低频rTMS能够改善患者的运动障碍,强直和运动减少为主症状者疗效优于以震颤为主症状者。

国内学者的研究也证实,rTMS治疗可以改善患者的运动症状。陈静等^[26]研究发现,给予患者1Hz和5Hz刺激患者第一运动皮质手代表区,强度为100%RMT,行10d连续刺激后患者的运动症状均有所缓解,该研究发现患者的UPDRS III评分下降,10m折返运动试验时间明显缩短,且这种改善延伸至治疗后1个月仍明显。王丹等^[27]的meta分析显示,磁刺激可改善PD的症状,尤其高频磁刺激对改善运动功能效果更明显。赵学飞等^[28]meta分析显示,经高频磁刺激治疗可使患者运动症状显著改善,特别是5Hz的高频经颅磁刺激对PD患者疗效显著。王铭维^[29]等对20例PD患者予1Hz低频rTMS刺激双侧的第一运动皮质手代表区,强度为120%RMT,每序列20次脉冲,序列间隔60s,每天3个序列,共60次脉冲,1次/天,连续治疗15d后发现rTMS可以改善PD患者的临床运动障碍,有利于患者的康复运动。但是也有研究认为,低频rTMS对PD患者的运动功能改善不明显^[30-31]。造成其结果与上述研究不一致的原因,可能与圆形线圈的应用以及刺激频率过低(0.2Hz)有关。

2.2 rTMS治疗PD的抑郁

临床发现,PD运动症状前期即可出现情感、认知功能障碍的脑功能改变,目前多认为多巴胺通路的异常与抑郁相关。大脑功能的改变可以导致PD患者焦虑、抑郁等不良情绪,影响预后和治疗的依从性,目前临床多采用抗抑郁药物治疗,副作用很大,影响其他药物代谢。秦朝晖等^[32]的研究显示,早期PD患者非运动性症状十分普遍,抑郁、睡眠障碍和疲劳是导致患者健康相关生存质量恶化的主要原因,其中抑郁是早期PD患者健康相关生存质量恶化的最主要的预测因素。PD后抑郁主要表现为情绪低落、缺乏愉悦感、乏力、自责、食欲下降、睡眠障碍并常伴有焦虑等。2015年的一项荟萃研究^[33]入选了8项随机对照研究,共312例患者,结果显示,与假刺激组相比,PD患者汉密尔顿抑郁量表评分提高,对PD患者的抑郁症状改善率接近于选择性五羟胺再摄取抑制剂药物(SSRI)治疗;进一步亚组分析提示,低频率rTMS抗抑郁治疗效果优于假刺激组,高频率rTMS抗抑郁疗效与SSRI类药物治疗组相当。Downar等^[34]研究提出:背内侧前额叶皮质、腹内侧前额叶皮质、腹外侧前额叶皮质,以及前额极皮质可能是rTMS治疗抑郁症较好的靶点。汤义平等^[35]对31例PD后抑郁患者给予刺激频率5Hz,强度90%—100%MT,位置为右前额叶背外侧,每串刺激1.2s,刺激总量1740次,间歇期20s的rTMS治疗,每周治疗2次,共治疗4周。证实高频磁刺激具有改善帕金森患者的抑郁症状,对日常生活的能力亦有所改善,临床疗效确切且不良反应少。Fitzgerald

等^[36]研究提示1Hz低频及10Hz高频rTMS治疗均能改善PD伴随的抑郁症状,且安全性较好,同时高频组患者认知障碍因子、绝望感因子分值显著降低,说明高频组对抑郁症状的改善作用可能较低频组更强、更持久。但有研究发现治疗后1月随访患者HAMD评分有所回升,提示短疗程治疗疗效持续时间有限,有待进一步研究。Fitzgerald等^[37]还研究了6Hz高频刺激启动后立即改用1Hz低频刺激右前额叶这一方式治疗抑郁患者的疗效,结果显示高频启动刺激能增强低频刺激的效果。目前关于高低频联合治疗或高频启动后低频治疗的研究较少,尚需大量临床数据加以验证其有效。

2.3 rTMS治疗PD的睡眠障碍

睡眠障碍是PD最常见的非运动症状,患病率为40%—90%,睡眠障碍的PD患者的病理生理机制尚未完全阐明,主要因素是脑干中央睡眠调节中心的退化,也可能是继发于多巴胺能药物,包括失眠、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、不宁腿综合征(RLS)和睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)等。近三分之二的PD患者存在睡眠问题,严重影响生存质量。Van Dijk等^[38]研究发现对13例伴有睡眠障碍的帕金森患者在双侧顶叶皮质给予频率为5Hz,强度为80%RMT的rTMS治疗后可以增加患者的睡眠深度且不影响运动症状和情绪。不宁腿综合征是一种主要累及腿部的常见中枢性感觉运动障碍性疾病,表现为睡眠或休息状态下出现下肢难以描述的不适感以及强烈活动双腿的愿望,通过运动下肢可以部分或完全缓解症状。2015年,Liu等^[39]应用fMRI对7例原发性不宁腿综合征患者给予5Hz高频刺激双侧初级运动皮质腿部运动区,强度120%活动运动阈值(AMT),为期14天的rTMS治疗后,结果显示患者感觉运动皮质和枕叶脑活动增强,夜间腿部不适感和运动症状减轻。

2.4 rTMS治疗PD的自主神经功能障碍

PD自主神经功能障碍的主要原因为神经系统内不同部位的神经元大量丢失及Lewy体形成,主要包括便秘、泌尿障碍、性功能减低、异常排汗、体位性低血压等临床表现。许多抗帕金森药物也会影响自主神经功能,使得自主神经系统功能障碍表现更加明显。Brusa等^[40]的研究显示rTMS可以提高PD患者的下尿路功能,提高膀胱容量和第一充盈期感觉,缓解尿急、尿频、尿失禁给患者带来的痛苦。于苏文等^[41]对61例患者给予5Hz高频刺激四肢运动区,强度为110%RMT,2次/周,共4周的rTMS治疗后,结果显示患者排尿障碍得到改善,夜间排尿次数减少,但对于便秘、体位性低血压等方面改善不明显。

2.5 rTMS治疗PD的疼痛

帕金森病患者疼痛的发病率约为67.6%,和抑郁一样被认为是导致患者最苦恼的非运动症状之一,1/3以上的患者有一种以上不同性质的慢性疼痛,严重影响患者的生存质

量。最常用的帕金森病疼痛分类分为骨骼肌肉痛、根性或神经性痛、肌张力障碍性疼痛、原发性或中枢性疼痛和静坐不能。其中骨骼肌肉痛最常见,其次为肌张力障碍性疼痛,根性或神经性痛、中枢神经痛、静坐不能较少见。疼痛最常见的部位为下肢,其次为后背、上肢和颈肩部。有个案研究报告在初级运动区应用rTMS能明显减轻PD患者肌张力障碍相关性疼痛,该类疼痛可由抗帕金森病药物导致的运动症状波动引起,通常在关期出现,特别是晨起未服药时^[42]。目前关于应用rTMS治疗帕金森病患者疼痛的报道较少,尚需进一步研究证实。

3 安全性研究

国际经颅磁刺激学会有关于rTMS安全性和技术要领的大量规范。rTMS安全性国际协作组在1996年发布了“rTMS操作安全规范”,对rTMS的禁忌证、参数设定、监测的生理指标及痫性发作处理等问题均提出了推荐意见。从总体的调查来看,rTMS研究中报道的副作用主要是在采用高频率、高强度、长程刺激时,个别患者出现头部不适或痫性发作,一般认为阈下刺激强度或低频率刺激不会引起癫痫。2006年,Rachid等^[43]对rTMS治疗的安全性进行总结,其最常见的不良反应是紧张型头痛,颈部疼痛占第二位,头、颈部疼痛以轻度疼痛为主,与接受治疗时头颈部制动相关,止痛药有效。部分患者在接受rTMS治疗后出现听力减低,多为短暂、轻微的,检查时佩戴耳塞可减少该不良反应的发生。迄今为止未见明显长期副作用的报道,因此,在严格排除治疗禁忌(如植入电极、既往癫痫病史、器质性颅脑损伤)并且遵照安全性指南的前提下,针对背外侧前额叶皮质、颞叶或颞顶叶皮质及枕叶的rTMS治疗是安全可耐受的。

4 小结

rTMS作为一种非侵入性的有效研究和治疗PD的方法,在临床应用中也已经进行了有效的尝试并取得了确切的效果。关于rTMS治疗PD,由于研究设计各异,尚无统一的标准表明哪种刺激方式是最有效的,在临床应用中,医师大多根据经验来选择刺激部位、刺激频率及强度、刺激时间等,尚待更大规模,更严格、合理、科学的临床研究以评价rTMS对PD患者的治疗效果。今后仍需规范化进行大样本多中心对照研究,同时要与影像技术相结合实现精准治疗来获得更好的治疗效果,制定更科学合理的个体化治疗方案,让患者从rTMS治疗中更多获益。

参考文献

[1] Zhang ZX,Hong Z,Wu CB,et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. Lancet,

2005, 365(9459):595.

- [2] Paul SS,Allen NE,Sherrington C,et al. Risk factors for frequent falls in people with Parkinson's disease[J].J Parkinsons Dis,2014,4(4):169—182.
- [3] 刘疏影,陈彪.PD流行现状[J].中国现代神经疾病杂志,2016,16(2):98—101.
- [4] Cárdenas-Morales L,Grön G,Kammer T. Exploring the after-effects of theta burst magnetic stimulation on the human motor cortex: a functional imaging study[J]. Human brain mapping, 2011,32(11):1948—1960.
- [5] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease: II. effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation[J]. Neurology, 1994, 44(5):892.
- [6] Chen M, Deng H, Schmidt RL, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation targeted to premotor cortex followed by primary motor cortex modulates excitability differently than premotor cortex or primary motor cortex stimulation alone[J]. Neuromodulation, 2016, 18(8):678—685.
- [7] Haslinger B, Erhard P, Kamp N, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson disease before and after levodopa[J].Brain,2001,124(Pt 3):558—570.
- [8] Vuksanović J, Jelić MB, Milanović SD, et al. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation[J]. Neurocase, 2015, 21(2): 244—250.
- [9] Shindo A, Satoh M, Naito Y, et al. Global aphasia without hemiparesis: the underlying mechanism examined by transcranial magnetic stimulation[J]. Neurologist, 2013, 19(1): 11—14.
- [10] Soysal A, Sobe I, Atay T, et al. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease[J].Can J Neurol Sci,2008,35(2):166—172.
- [11] Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of anti-parkinsonian treatment and cortical stimulation[J].Clin Neurophysiol,2005,116(2):244—253.
- [12] Kamble N, Netravathi M, Pal PK. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in movement disorders: a review[J].Parkinsonism Relat Disord,2014,20(7): 695—707.
- [13] Sayin S, Cakmur R, Yener GG, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease[J].J Clin Neurosci, 2014,21(8):1373—1376.
- [14] Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa[J]. Brain, 2001, 124(Pt 3):558—570.
- [15] Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor

- reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study[J]. *Brain A Journal of Neurology*, 2000, 123 (Pt 2)(2):394.
- [16] 马晓伟, 刘娜, 王彦永, 等. rTMS治疗PD的机制研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2009, 31(11):783—785.
- [17] Frosini D, Unti E, Guidoccio F, et al. Mesolimbic dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease depression: evidence from a 123I-FP-CIT SPECT investigation[J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(8):1143—1147.
- [18] Siebner HR, Rosemeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 178(2):91—94.
- [19] 郭明霞, 王学民, 王明时. 磁刺激应用及机理研究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2001, 24(1):23—26.
- [20] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8):1367—1377.
- [21] Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM, et al. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism related disorders*, 2014, 20(7):708—715.
- [22] Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with parkinson's disease[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2007, 118(10):2189—2194.
- [23] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: Preliminary results[J]. *Movement Disorders*, 2007, 22(7):1046—1050.
- [24] González-García N, Armony JL, Soto J, et al. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study[J]. *Journal of Neurology*, 2011, 258(7):1268—1280.
- [25] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009, 287(1):143—146.
- [26] 陈静, 张长国, 张红波, 等. 高频与低频rTMS治疗PD的临床观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(5):464—467.
- [27] 王丹, 顾平, 翟俊霞. rTMS治疗PD的Meta分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32(8):596—601.
- [28] 赵学飞, 雷晶, 张小宁, 等. rTMS治疗PD临床效果Meta分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(4):302—310.
- [29] 王铭维, 顾平, 马晓伟, 等. 低频rTMS对PD运动功能和情感障碍的疗效观察[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(9):729—732.
- [30] Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(4):432—440.
- [31] Zhu H, Lu Z, Jin Y, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2015, 27(2):82—89.
- [32] 秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 等. 早期帕金森病患者非运动性症状与健康相关生活质量的研究: 随机对照临床试验[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(3):246—251.
- [33] Xie CL, Chen J, Wang XD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(10):1751—1761.
- [34] Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence[J]. *Brain Stimulation*, 2013, 6(3):231.
- [35] 汤义平, 陈倩倩, 曹敏敏, 等. 高、低频重复rTMS治疗PD伴发抑郁障碍的研究[J]. *中国现代医生*, 2015, 6(3):7—10.
- [36] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(10):1002—1008.
- [37] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008, 28(1):52—58.
- [38] van Dijk KD, Møst EI, Van Someren EJ, et al. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2010, 24(6):878—884.
- [39] Liu C, Dai Z, Zhang R, et al. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Sleep Medicine*, 2015, 16(6):785—791.
- [40] Brusa L, Finazzi Agro E, Petta F, et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients [J]. *Movement Disorder Society*, 2009, 24(3):445—448.
- [41] 于苏文, 郑秀琴, 陈升东, 等. 高频rTMS治疗PD非运动性症状的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, (21):6201—6203.
- [42] Kodama M, Kasahara T, Hyodo M, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with physical therapy on L-dopa-induced painful off-period dystonia in Parkinson's disease[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2011, 90(90):150—155.
- [43] Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years[J]. *Neurophysiologie Clinique*, 2006, 36(3):157—183.